Lane Medical Library

Aus der ehemaligen Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten der Universität in München
Stellvertretender Leiter: Prof. Dr. Jos. Beck

Untersuchungen über den Acetonkörper-, Kreatin- und Kreatiningehalt im Blute Otosklerosekranker.

(Ein ergänzender Beitrag zum Blutchemismus bei Otosklerose)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilian-Universität in München

vorgelegt von

Walter Knevelkamp
aus Bremen.

1935

Karl Mayer, Buchdruckerei, Günzburg / Donau

Referent: Prof. Dr. Jos. Beck
Korreferent: Prof. Dr. Brünings
Dekan: Prof. Dr. Kürten

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Meinem Bruder Hans!

Inhalt:

	Seite
Allgemeines	5
Die azidotische Stoffwechselrichtung	7
Die Acetonkörper	9
Kreatin und Kreatinin	11
Zusammenfassung	13
Schriften	17
Lebenslauf	19

Die Schwierigkeiten, denen man sich bei der Erforschung der Otosklerose gegenüber sieht, findet man in der Medizin ebenfalls bei einer Anzahl anderer Erkrankungen. Es sind dies diejenigen Krankheiten, für die wir degenerative Ursachen annehmen müssen, wobei uns aber die Gründe solcher Entartungen zumeist nur ganz unvollkommen bekannt sind. Der Diabetes mellitus und insipidus, die Friedreich'sche hereditäre Ataxie, die progressive Muskeldystrophie, die Tumoren und manche andere Erkrankungen gehören hierher. Gerade auf dem Gebiete der Geschwülste ist unendlich viel gearbeitet worden, und doch sind auch heute noch die wesentlichsten Fragen ungeklärt.

Man muß sich dies vor Augen halten, um die Schwierigkeiten zu ermessen, die sich der Klärung einer Krankheit wie der Otosklerose gegenüber stellen. Seit Jahrzehnten beschäftigt den Otologen dieses Krankheitsbild, aber es ist nicht gelungen, die Verhältnisse dieser Erkrankung bislang in befriedigender Weise klarzustellen, obwohl manche Einzeltatsachen bekannt geworden sind. Wenn in der Forschung so vieles im Dunkeln bleibt wie hier, so muß versucht werden, so viel Feststellungen wie möglich zu machen — mögen sie auch manchmal wahllos erscheinen —, da nur dann die Aussicht besteht, daß sich der Schleier etwas lüftet.

Bei der Durchsicht des umfangreichen Schrifttums über die Otosklerose teilt man unwillkürlich die Forschungsrichtungen in zwei ein. Die eine Richtung ist die knochenhistopathologische, mit der sich zur Zeit hauptsächlich die Namen Wittmaack, Mayer, Nager, Döderlein und andere verknüpfen. Unendlich viel Arbeit wurde auf die Klärung der histologischen Veränderungen im Felsenbein verwendet. Mancher Streit entstand — Wittmaack gegen Mayer —, manche Theorie wurde aufgestellt und wieder verlassen. So waren Ostitis fibrosa, Hamartom und Callus nach Spontanfraktur die drei sich ablösenden Anschauungen Mayers. Die andere Richtung ist eine allgemein pathophysiologische, mit der sich insbesondere die Voß'sche Klinik befaßt. Die blutchemische Zusammensetzung, der Stoffwechsel, das Verhalten des Serums Otosklerosekranker und anderes mehr wurde untersucht und so eine Anzahl von Abweichungen gegenüber dem normalen Verhalten gefunden.

Die histologische Pathologie des Felsenbeins rückt gerade jetzt wieder in den Brennpunkt der Betrachtung, da die Wittmaack'sche

Klinik einen Bericht über die ersten 20 Fälle herausgibt, die auf Grund der bekannten Stauungstheorie Wittmaack's operiert wurden. Die nächsten Jahre werden zeigen, ob diese Operation in der Lage ist, das Fortschreiten der Otosklerose zu verhindern. Sollte dies der Fall sein, so wäre ein wichtiger Schritt in der Therapie getan. Auch die endgültige Klärung der Stellung der Otosklerose zur Osteodystrophia fibrosa wäre bedeutungsvoll. Nager und Mayer haben vor nicht allzulanger Zeit in einer sehr eingehenden Arbeit den Standpunkt der Gleichheit der histologischen Veränderungen bei der Osteopathia fibrosa und der Otosklerose eingenommen.

Es unterliegt aber keinem Zweifel, daß ebenso die allgemein pathophysiologischen Veränderungen bei Otosklerosekranken von Wichtigkeit sind. Im Blutchemismus sind Abweichungen vorhanden; das zeigte schon der Hypophysenabbauversuch nach Abderhalden, den Denker vor vielen Jahren vornahm. Schon Alt soll 1902 Blutuntersuchungen vorgenommen haben, bei denen er allerdings keine Abweichungen fand, wobei der Grund heute in den damals noch ungenaueren chemischen Methoden gesucht wird. Später befaßte sich die Voß'sche Klinik mit einer genauen Untersuchung des Blutchemismus. Da Voß einen Zusammenhang mit den Epithelkörperchen vermutete, war eine der ersten Bestimmungen die des Blutkalkes Otosklerosekranker durch Leicher. Er fand eine gewisse, wenn auch nicht sehr starke Verminderung des Calciumgehaltes. Berberich untersuchte eine ganze Anzahl weiterer Bestandteile des Blutes und gab eine Verminderung des CO_2-Gehaltes, der Milchsäure, des Cholesterins, der Alkalireserve und der Kationen an. In einer gemeinsamen Arbeit mit Behrendt verglich er die Otosklerose und die Rachitis miteinander; er kam zu der Annahme, daß bei beiden eine azidotische Stoffwechselrichtung vorläge. Frey und Orzechowski berichteten schon früher von Sympromen latenter Tetanie bei Otosklerose. Leicher konnte dies nur an 15% seines Materials bestätigen. Chajutin wies in seiner Arbeit vor einigen Jahren darauf hin, daß die Tetanie im Gegensatz zur Rachitis eine alkalotische Stoffwechselrichtung aufwiese, und daß man auch bei tetanischen Rachitikern eine Alkalose vorfände. Er meint daher, daß diejenigen Otosklerotiker, die tetanische Symptome aufweisen, Alkalotiker seien. Blutchemische Untersuchungen in dieser Hinsicht gibt er jedoch in seiner Arbeit nicht an, sondern begründet die Annahme der Alkalose mit dem Vorhandensein tetanischer Symptome. — Serologische Veränderungen wurden von Leicher und Stern gefunden: das Wachstum von Lupinenkeimlingen im Otoskleroseserum ist gehemmt gegenüber dem Normalserum. Ferner ist das Globulin-Albumingleichgewicht verschoben, ohne daß jedoch eine Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit vorhanden wäre. Leicher beobachtete außerdem einen erhöhten Blutzuckerwert, sowie eine Ver-

minderung der Zuckertoleranz. Während von der Frankfurter Klinik der Phosphorgehalt als normal angegeben wurde, fanden Lassale, Sendrail, Bonpunt ihn vermindert. Allerdings untersuchten sie nur 4 Fälle, wovon 3 verminderten Phosphorgehalt aufwiesen. Der Grundumsatz ist ebenfalls verschiedentlich Gegenstand der Untersuchung gewesen. Die eben genannten französischen Forscher geben ihn als vermindert an; Rebattu, Drury, Helsmoortel als erhöht. Hinstorff untersuchte den Grundumsatz an Kranken der Frankfurter Klinik und fand ihn mäßig erniedrigt. Er unterzog dann die Kranken einer Höhensonnenbestrahlung, wonach sich der Grundumsatz als erhöht erwies. Vielleicht erklärt sogar diese Tatsache die verschiedenen Ergebnisse. Man würde nämlich im Sommer nach einer Schönwetterzeit, wo sich fast jeder mehr oder minder dem Ultraviolett der Sonne aussetzt, bei Otosklerotikern einen erhöhten Grundumsatz finden, während er sich im Winter nach einer Schlechtwetterzeit vermindern kann. — Auf die neueren Untersuchungen von Grahe und Griebel sei ebenfalls hingewiesen. Sie nehmen ein besonderes Ferment im frischen Knochen an, das zu einem verschiedenen Verhalten von Felsenbein und Schläfenbein gegenüber Phosphorlösungen führt und bringen dies in Verbindung mit der Otosklerose. Dies Ferment soll sich jedoch durch Hitze nicht einheitlich zerstören lassen, was eigentlich der Fermentnatur widerspricht.

Die azidotische Stoffwechselrichtung.

Da die theoretische Ableitung der Bestimmung des Acetonkörpergehaltes im Blute Otosklerosekranker von der Frage einer Azidose bei dieser Erkrankung ausging, so seien einige Ausführungen über die azidotische Stoffwechselrichtung gestattet. Wir hatten ja gesehen, daß die Frage der Azidose und auch der Alkalose bei Otosklerose verschiedentlich Gegenstand der Behandlung war, und daß seitens der Frankfurter Klinik eine Neigung zur Azidose angenommen wurde.

Nach Naunyn bezeichnen wir mit Azidose das Auftreten abnormer Mengen nichtflüchtiger Säuren, die der Kohlensäure Alkali wegnehmen und dadurch Kohlensäure aus dem Blut verdrängen. Wenn sich also im Blute nichtflüchtige Säuren vermehrt ansammeln, so neutralisiert das Blut diese Säuren dadurch, daß sie an das Natrium des Natriumbicarbonats gebunden werden. Die Kohlensäurekapazität des Blutes nimmt hierbei natürlich ab, ebenso die Alkalireserve. Die vermehrte Ansammlung nichtflüchtiger Säuren kann dadurch geschehen, daß diese Säuren entweder in zu großen Mengen gebildet werden, oder weil die Ausscheidung nicht ordnungsgemäß vor sich geht.

Es ist wesentlich, daß die H-Jonenkonzentration sich hierbei nicht ändert. Die H-Jonenkonzentration wird nämlich durch das Verhältnis zwischen freier und gebundener Säure bestimmt. Dies Verhältnis würde sich also nach der sauren Seite verschieben müssen, wenn nicht die Konzentration der Kohlensäure im Blute abnähme. Dies geschieht aber in der Tat sehr rasch durch vermehrte Lüftung der Alveolarluft. Hierdurch wird eine Veränderung der H-Jonenkonzentration im Blut vermieden. Dies ist auch sehr wichtig, da eine Veränderung der Blutreaktion nach der sauren Seite hin mit dem Leben nicht vereinbar ist. Normal beträgt das pH etwa 7,4 und nur ante finem im Coma diabeticum kann man Werte um 7,1 finden.

Wenn also eine Azidose zu verminderter Kohlensäurespannung führt, so kann man umgekehrt annehmen, daß eine verminderte Kohlensäurespannung im Blute auch als Nachweis einer Azidose angesehen werden kann. Dies ist mit gewisser Einschränkung tatsächlich der Fall, und Münzer, Morawitz, Walker haben dies gezeigt. Da ferner zur Kompensation einer Azidose eine erhöhte Lüftung des Alveolarraumes nötig ist, um dort die Kohlensäurespaltung herabzusetzen, damit sich der Kohlensäuregehalt des Blutes vermindern kann, ist es auch möglich, eine Azidose durch Bestimmung des Kohlensäuregehaltes der Alveolarluft nachzuweisen.

Zur Bestimmung des Kohlensäuregehaltes im Blute benutzt man bekanntlich ein Aerotonometer und setzt das Blut verschiedenen Kohlensäurespannungen aus. Man ermittelt dann bei den verschiedenen Spannungen den CO_2-Gehalt und erhält so Kohlensäurebindungskurven. Bei Fällen herabgesetzten Kohlensäurebindungsvermögens sprechen wir von einer Hypokapnie, die, wie schon erwähnt, durch eine Ueberventilation hervorgerufen durch ein vermehrtes Auftreten nichtflüchtiger Säuren im Blute zustandekommen kann. Es gibt jedoch auch eine Hypokapnie, die nicht durch Verdrängung der Kohlensäure durch andere Säuren entsteht, sondern durch willkürliche Atemsteigerung. Diese Hypokapnie führt zu einer relativen Alkalosis, was leicht einzusehen ist, da hier die vermehrte Kohlensäureabgabe, also ein Säureverlust, das Primäre ist, wodurch eine relative Erhöhung der Blutalkalimenge eintritt. Bei der Hypokapnie auf Grund einer Azidose ist aber das vermehrte Auftreten anderer Säuren das Primäre, und die verminderte Kohlensäurespannung dient nur dem Ausgleich. Selbstverständlich ist auch die Alkalosis durch Ueberventilation nur eine relative, denn es vermindert sich ebenfalls die Menge gebundener Säure, die im Zusammenhang mit der freien das pH bestimmt Bei der Tetanie liegt eine alkalotische Stoffwechselrichtung vor, und es ist bekannt, daß durch Ueberventilation (ebenso wie bei der Epilepsie) ein Anfall ausgelöst werden kann. Auch zu großer Salzsäureverlust durch Erbrechen kann einen Anfall hervorrufen.

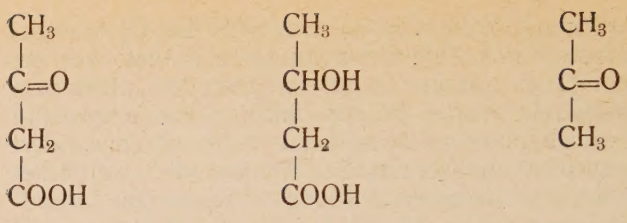
Wenn also auch bei einer Azidose eine Hypokapnie vorhanden ist, so geht jedoch aus dem eben Gesagten hervor, daß sie auch bei einer Alkalosis auftreten kann. Infolgedessen zieht man den Schluß auf eine azidotische Stoffwechselrichtung erst, wenn noch eine Reihe anderer Größen in bestimmter Weise abgeändert sind; hierzu dient die Untersuchung des Milchsäure- und Phosphorgehaltes im Blut, die Säureausscheidung im Harn, des Grundumsatzes, der Kationen u a. Die Frankfurter Klinik nahm seinerzeit solche Untersuchungen vor, und sie glaubt auf Grund ihrer Ergebnisse eine Azidose bei Otosklerotikern annehmen zu können. Eine solche Stoffwechsellage bei dieser Krankheit ist um so interessanter, als wir ja wissen, daß eine Schwangerschaft mit Azidose einhergeht. die auf vermehrtem Blutgehalt an Acetessigsäure, Milchsäure und β-Oxybuttersäure beruht, und daß während der Schwangerschaft sich die Otosklerose wesentlich verschlimmern kann.

Eine andere Frage ist diejenige nach den Säuren, die eine Azidose verursachen können. Volhard gibt an, daß es sich um Milchsäure, Phosphorsäure, Azetessigsäure, β-Oxybuttersäure, Schwefelsäure, Oxalsäure oder um aromatische Oxysäuren handeln kann. Die Milchsäure war von Berberich als vermindert angegeben worden, was als Kompensationserscheinung gedeutet wurde. Sie scheidet also als Ursache der Azidose aus. Ebenso die Phosphorsäure, da der Phosphorgehalt des Blutes von der Frankfurter Klinik normal gefunden wurde. Sendrail, Lassale, Bonpunt gaben sogar eine Verminderung an. Die Phosphorsäure dürfte bekanntlich an der Azidose Nierenkranker nicht unbeteiligt sein. Für unsere Betrachtung scheidet sie aber aus. Die Bestimmung der Schwefelsäure und der Oxalsäure geschieht durch Ausfällung als unlösliche Salze, so daß eine Erfassung der Werte der freien Säuren hierdurch nicht geschieht. Ebenso sind die aromatischen Oxysäuren quantitativ schwer faßbar, so daß hierdurch die Frage der Azidose nur schlecht weiter geklärt werden kann.

Wesentlich wichtiger erscheinen jedoch die Acetonkörper. Wir wissen, daß sie eine maßgebende Rolle bei der Azidose der Diabetiker einnehmen, und daß der durchdringende Acetongeruch ein Coma schon als diabetisch bedingt diagnostizieren läßt. Leicher war es, der angab, daß er oft einen sehr hohen Blutzuckerwert, sowie eine Störung der Zuckertoleranz bei Otosklerose gefunden hätte. Es war also einerseits die Frage der Azidosis, anderseits der anscheinend nicht ganz normale Zuckerhaushalt, das es für angebracht erscheinen ließ, den Acetonkörpergehalt im Blute Otosklerosekranker zu untersuchen.

Die Acetonkörper.

Unter Acetonkörper versteht man bekanntlich folgende chemische Verbindungen:



Acetessigsäure β-Oxybuttersäure Aceton

Der primär auftretende der drei Acetonkörper ist die Acetessigsäure; ihre Reduktion zur β-Oxybuttersäure ist nach Friedmann-Maase ein reversibler Prozeß. Das Aceton entsteht durch CO_2-Abspaltung aus der Acetessigsäure. Knoop zeigte als erster, daß die Fettsäuren der β-Oxydation im Körper unterliegen, und daß daher die Acetonkörper dem Fettstoffwechsel entstammen müssen. Allerdings entstehen auch aus einigen Aminosäuren des Eiweißes Acetonkörper. Aus Kohlehydraten gehen sie jedoch nie hervor. Bekannt ist, daß die Acetonkörper sich beim Diabetes mellitus dem Abbau entziehen können, wodurch die bereits erwähnte Azidose eintritt. Die Hauptbildungsstätte der Acetonkörper ist die Leber, was sich bei Durchströmungsversuchen mit dem isolierten Organ zeigen läßt.

Die mengenmäßige Bestimmung der Acetonkörper im Blute geschieht auf folgende Weise nach Engfeldt: Das aus der Armvene entnommene Blut wird mit Kaliumoxalat ungerinnbar gemacht, mit destilliertem Wasser verdünnt, das Eiweiß mit Wolframsäure ausgefällt und filtriert. Das Filtrat wird im Destillationskolben mit Schwefelsäure versetzt, und die Auffanggefäße mit Jodlösung und Natronlauge beschickt. Durch direktes Erhitzen und Durchsaugen eines Luftstroms wird das präformierte Aceton und das aus der Acetessigsäure mitgerissen. Durch Bichromatzusatz und Destillieren wird ebenfalls aus der β-Oxybuttersäure Aceton. Das Gesamtaceton wird in den Auffanggefäßen zu Jodoform umgewandelt, und es wird dann durch titrimetrische Bestimmung die Gesamtmenge ermittelt.

Man rechnet bei dieser Bestimmungsart mit einem normalen Wert von 8—12mg% Gesamtacetonkörpern (also Acetessigsäure plus β-Oxybuttersäure plus Aceton) im Blut. Ein starkes Ansteigen dieses Wertes kann beim Diabetiker vorhanden sein. Auch bei Geisteskranken findet man Veränderungen: Erhöhung bei Epileptikern, im alkoholischen Delir. Ferner findet man in der Narkose des öfteren eine Erhöhung der Acetonkörper, was mit der Lipämie erklärt wird. Verminderungen findet man bei Schizophrenen. Bei Epileptikern wird nach dem Anfall oft eine Azidose festgestellt, die auf vermehrter Acetonkörperbildung beruht.

Um nun zu erklären, ob die von anderer Seite bei Otoklerose angenommene Azidose durch eine Vermehrung der Acetonkörper bedingt ist, wurden 11 an dieser Krankheit Leidende untersucht. Die Diagnose Otosklerose wurde in der üblichen Weise gestellt. Das Vorliegen eines Diabetes mellitus, einer Schizophrenie oder Epilepsie wurde natürlich ausgeschlossen. Es waren 5 weibliche und 6 männliche Kranke, deren Blut in der oben angegebenen Weise auf den Gesamtgehalt an Acetonkörpern untersucht wurde. Die gefundenen Werte sind:

1.	Spo.	10,56 mg%
2.	Zi.	8,03 „ „
3.	Hu.	10,45 „ „
4.	Ja.	7,92 „ „
5.	Sta.	13,20 „ „
6.	Gei.	13,53 „ „
7.	Hu.	7,48 „ „
8.	Schi.	11,77 „ „
9.	Mü.	9,35 „ „
10.	Fie.	6,38 „ „
11.	Schu.	5,61 „ „

Es geht hieraus also hervor, daß Werte gefunden wurden, die zwischen 5,61 und 13,53 mg% Gesamtacetonkörper im Blute schwanken. Wir müssen diese Mengen als normal betrachten und können somit einen Schluß auf pathologische Verhältnisse im Acetonkörperhaushalt bei Otosklerose nicht ziehen. Es geht aus diesen Untersuchungen hervor: Wenn nach anderen Angaben bei Otosklerose eine Azidose bestehen soll, so wird sie nicht von der Acetessigsäure oder β-Oxybuttersäure durch Vermehrung dieser Verbindungen hervorgerufen. Die gefundenen Werte halten sich in normalen Grenzen. Da auch aus den Befunden anderer Untersucher feststehen dürfte, daß ebenso weder die Milchsäure noch die Phosphorsäure als Ursache einer Azidose bei Otosklerose in Frage kommen, müssen wir annehmen, daß andere mengenmäßig schwerer zu erfassende Säuren im Spiele sind, immer vorausgesetzt, daß eine Azidose tatsächlich besteht.

Kreatin und Kreatinin.

Kreatin und Kreatinin spielen im Stoffwechsel eine wesentliche Rolle. Vermehrte Ausscheidungen findet man unter anderem bei Diabetes, Chorea, Tetanie, hysterischen Krämpfen. Es sei dabei an die Frage der latenten Tetanie bei Otosklerose, sowie an den Einfluß seelischer Erregungen (Leicher) erinnert. Der Gewebseiweißzerfall ist von maßgebendem Einfluß auf den Kreatin- und Kreatininhaushalt, und die Schilddrüse beeinflußt wiederum den ersteren mächtig. Dies ist deswegen erwähnenswert, da die Frage einer

endokrinen Störung bei Otosklerose oft genug erörtert wurde. Es ist ferner von Interesse, daß fast alle innersekretorischen Drüsen Kreatin oder Kreatinin enthalten.

Der Kreatinstoffwechsel hängt auch mit dem Zyklus von Vorgängen im weiblichen Sexualapparat zusammen. Das Kreatin tritt im Harn von Frauen nach der Menstruation vermehrt auf, während es intermenstruell fehlen kann. Auch die letzte Zeit der Schwangerschaft kann mit vermehrter Kreatinausscheidung einhergehen. Dies scheint erwähnenswert im Zusammenhang mit der Tatsache des gehäuften Vorkommens der Otosklerose bei Frauen und der Verschlimmerung dieser Krankheit durch die Schwangerschaft.

Da bisher Untersuchungen über den Kreatin- und Kreatiningehalt im Blute Otosklerosekranker (ebenso im übrigen über den Acetonkörpergehalt) noch nicht gemacht worden zu sein scheinen, erschien es gegeben, diese Bestimmungen ebenfalls noch vorzunehmen.

Die mengenmäßige Untersuchung des Gesamtkreatinins (gleich Kreatin plus Kreatinin) bezw. des Kreatins und Kreatinins getrennt geschieht auf folgende Weise: Serum wird mit destilliertem Wasser verdünnt, mit Uranylacetat enteiweißt und abfiltriert. Dann wird das Filtrat mit Salzsäure versetzt und 24 Stunden bei 63° gehalten, wodurch sich das vorhandene Kreatin in Kreatinin umwandelt. Nach Neutralisierung mit Natronlauge wird die Rotfärbung, die das Gesamtkreatinin mit Pikrinsäure und Natronlauge ergibt, zur mengenmäßigen Bestimmug durch Vergleich mit einer Standardlösung im Kolorimeter benutzt. Will man nur den Gehalt an Kreatinin bestimmen, so fällt das 24stündige Halten des Serums bei 63° weg.

Kreatinin ist bekanntlich eine Art Anhydrid des Kreatins. Der Gesamtgehalt des Serums an beiden Substanzen beträgt bei obiger Bestimmungsart normal etwa 5—7 mg% (Müller-Seifert). Wir wissen, daß dieser Gesamtkreatininspiegel bei der Dystrophia musculorum progressiva sehr vermindert ist, wobei gleichzeitig eine starke Kreatinurie auftritt. Es dürfte wohl überhaupt die Hauptrolle dieser Substanzen im Muskelhaushalt liegen, und die angestellten Untersuchungen dienten daher im wesentlichen dem Zweck, die bisherigen Nachprüfungen des Verhaltens der Blutbestandsteile bei Otosklerose zu ergänzen, da man bei der Unklarheit der Entstehung der Otosklerose die Untersuchungen auf möglichst breiter Grundlage ausführen muß.

Es wurde das Serum 11 Otosklerosekranker untersucht und folgende Werte an Gesamtkreatinin gefunden:

1. Zi. 6,4 mg%
2. Hu. 5,9 „ „
3. Alt. 5,9 „ „
4. Ja. 5,6 „ „

5. Sta. 5,6 mg%
6. Gei. 6,2 „ „
7. Hu. 6,0 „ „
8. Schi. 6,3 „ „
9. Mü. 5,0 „ „
10. Fi. 5,9 „ „
11. Schu. 6,3 „ „

Zur Nachprüfung, ob das Verhältnis von Kreatin zu Kreatinin normal ist, wurde noch in drei Fällen, in denen genügend Serum vorhanden war, der Wert der Substanzen gesondert geprüft. Es ergab sich:

	Kreatinin	Kreatin
2. Hu.	2,6	3,5 mg%
5. Sta.	2,6	3,0 „ „
11. Schu.	2,5	3,8 „ „

Es geht hieraus hervor, daß der Gehalt des Serums Otosklerose-Kranker normale Werte an Gesamtkreatinin zeigt, d. h. etwa zwischen 5—7 mg%. Es darf daher die Folgerung ausgesprochen werden, daß keinerlei Beziehungen zwischen Otosklerose und Kreatinhaushalt bestehen, da auch das Verhältnis von Kreatin zu Kreatinin nicht pathologisch verändert ist. (Die Angaben im Schrifttum über die Einzelwerte von Kreatin und Kreatinin sind nicht ganz einheitlich. Als Normalwerte bei der geübten Bestimmungsart sind hier im Serum für Kreatinin etwa 2—2½ mg% und für Kreatin etwa 2½—3½ mg% angesehen, wobei ich mich auf Jahn beziehe.)

Zusammenfassung.

Die Otosklerose ist eine Krankheit, die auch heute noch trotz eifrigster Forschung in ihrer Entstehung unklar ist. Der Grund dürfte darin zu suchen sein, daß wir es hier mit schwer faßbaren, degenerativen Vorgängen zu tun haben, und daß die Krankheiten der allgemeinen Medizin, die auf ähnlichen Vorgängen beruhen, ebenso schwierig zu klären sind. Auch die Behandlung hat sich im wesentlichen als machtlos erwiesen, das Fortschreiten der Schwerhörigkeit aufzuhalten, und es ist noch abzuwarten, ob die Wittmaack'sche Operation in der Lage ist, hier einen Fortschritt zu bringen.

Von der Voß'schen Klinik sind in den vergangenen Jahren Untersuchungen angestellt worden, die insbesondere die blutchemische Zusammensetzung bei Otosklerosekranken erforschten. So wurde der Gehalt des Blutes dieser Kranken an Calcium, Phosphor, Cholesterin, Magnesium, Kalium, Natrium, Reststickstoff, Alkalireserve, Kohlensäure, Milchsäure, Kationen, Harnsäure, Harnstoff, Indikan, Zucker, Globulin und Albumin bestimmt, wobei sich mehr

oder minder stark veränderte Werte für Calcium, Cholesterin, die Alkalireserve, Milchsäure, Kationen, Kohlensäure, Globulin, Albumin, Zucker, Harnsäure ergaben, deren Abweichungen aber meist nicht sehr stark sind, während die übrigen Stoffe sich als normal erwiesen. Auf Grund dieser Untersuchungen wird von der Frankfurter Klinik das Vorliegen einer acidotischen Stoffwechselrichtung bei Otosklerose angenommen.

Auf Grund dieser Annahme und der Angabe Leicher's, daß er oft einen erhöhten Blutzuckerwert und eine verminderte Zuckertoleranz gefunden habe, wurde an 11 Otosklerosekranken nachgeprüft, ob eine Vermehrung der Gesamtacetonkörper (Acetessigsäure, β-Oxybuttersäure, Aceton) für eine solche Azidose verantwortlich gemacht werden kann, wie es beim Diabetes mellitus und der Schwangerschaft der Fall ist. Es wurde der Gesamtacetonkörpergehalt des Blutes in der von Engfeldt angegebenen Weise festgestellt, wobei sich ergab, daß eine Vermehrung der Acetonkörper bei Otosklerosekranken nicht vorliegt, da die gefundenen Werte zwischen 5,61 und 13,53 mg% schwanken, was als normal angesehen werden muß. Somit kann die Acetessigsäure und die β-Oxybuttersäure für eine etwaige Azidose nicht verantwortlich gemacht werden. Da nach anderen Angaben auch die Milchsäure und der Phosphorgehalt nicht vermehrt, sondern sogar vermindert bezw. normal gefunden wurden, müssen andere, mengenmäßig schwerer zu erfassende Säuren die Azidose hervorrufen, sofern eine solche bei der Otosklerose tatsächlich vorliegt. Es kämen hierfür nach Volhard noch die Schwefelsäure, Oxalsäure und aromatische Oxysäuren in Betracht, wobei aber darauf hingewiesen sei, daß auch noch weitere Säuren bei der Azidose eine Rolle spielen können: so die Brenztraubensäure, Glucuronsäure, gewisse Aminosäuren.

Da sich ferner im Schrifttum keine Angaben darüber fanden, daß bisher bereits der Gehalt des Blutes Otosklerosekranker an Kreatin und Kreatinin untersucht worden wäre, wurden zur Vervollständigung der Erforschung des Blutchemismus Otosklerosekranker auch diese Werte bestimmt, da bekannt ist, daß Kreatin oder Kreatinin in fast allen innersekretorischen Drüsen vorkommt, und da die Frage einer pluriglandulären Insuffizienz bei Otosklerose des öfteren aufgeworfen worden ist. Es wurde festgestellt, daß der Gehalt des Blutes an Kreatin und Kreatinin weder in der Gesamtmenge noch in ihrem Verhältnis zueinander abweicht.

Es sind somit durch die Untersuchungen des Gesamtaceton-, des Kreatin- und Kreatiningehaltes im Blute Otosklerosekranker die bisherigen blutchemischen Untersuchungen vervollständigt worden, so daß nunmehr die meisten aller mengenmäßig zur Zeit durch einwandfreie Methoden faßbaren Stoffe in ihren Werten bei dieser Krankheit vorliegen. Wertvoll wäre vielleicht noch die Be-

stimmung des Cholingehaltes, da dieser Stoff in Verbindung mit der Parathyreoidea steht, denn wir finden nach Epithelkörperchenektomie ein Auftreten von Cholin im Harn. Diese Bestimmung kann zur Zeit schlecht durchgeführt werden, da die von Bohn und Schlapp angegebene Methode eine Menge von 100ccm Blut verlangt; eine Blutmenge, die man Otosklerosekranken nicht ohne weiteres abnehmen kann, etwa wie bei Hypertonie oder Schrumpfniere, Krankheiten, bei denen die Vorgenannten diese Bestimmung vornahmen, und bei denen ein solcher Aderlaß nicht nur verträglicher, sondern oft sehr angebracht ist.

Bei der Uebersicht, die uns bisher über den Blutchemimus Otosklerosekranker vorliegt, müssen wir sagen, daß wir hierdurch kaum eine Klärung durch die gefundenen, meist nicht sehr starken Abweichungen oder die anderseits wieder normalen Werte erhalten haben. Auch andere Untersuchungen geben uns keinen Aufschluß über das innerste Wesen dieser Krankheit, und die Annahme einer pluriglandulären Insuffizienz hat auch nicht weitergeführt, denn über einen wirklichen Erfolg pluriglandulärer Therapie wird im Schrifttum nicht berichtet, obwohl wir doch gerade durch unsere Anschauungen über die Pathogenese die Möglichkeit einer Behandlung von Krankheiten gewinnen wollen. Bei der Unklarheit der Entstehung der Otosklerose ist man nur zu leicht versucht, sich in spekulative Betrachtungen zu verlieren. Wenn man sich aber das Krankheitsbild der Rachitis vor Augen hält, wird einem erst klar, was ein einziger Stoff, in diesem Fall das bestrahlte Ergosterin, in geringster Menge für einen gewaltigen Einfluß auf das Knochensystem haben kann. Man fragt sich dann unwillkürlich, ob wir nicht bei der Otosklerose durch besondere örtliche Verhältnisse bedingt ein vermehrtes Einwirken eines chemischen Faktors annehmen müssen, dessen vermehrtes Auftreten zu gewissen Zeiten (Pubertät, Schwangerschaft usw.) zum Umbau der Labyrinthkapsel führt. Selbstverständlich soll durch den Vergleich mit der Rachitis nicht gesagt werden, daß ein solcher Faktor ein Vitamin sein müsse – wahrscheinlicher ein Hormon —, sondern es soll nur auch in bezug auf die Otosklerose darauf hingewiesen sein, welche Rolle chemisch faßbare Stoffe überhaupt für das Knochensystem haben können. Bei der Osteodystrophia fibrosa, der Osteomalazie nehmen wir bekanntlich auch veränderte hormonale Wirkungen als Ursache des Umbaus des Knochen an.

Es bleibt nur übrig, weiterhin so viel Feststellungen wie möglich bei der Otosklerose zu machen, positiver oder negativer Art, da wir nur so hoffen können, einmal Tatsachen zu erhalten, die Licht in das Dunkel einer Krankheit wie die der Otosklerose bringen. Hinderlich bleibt allerdings, daß man tierexperimentell bisher noch nicht recht weiterkam, obwohl es an Versuchen darüber nicht

gefehlt hat. So untersuchte Krainz die Veränderungen der Labyrinthkapsel des Kaninchens bei Azidose, zu deren Erzeugung er Traubenzucker einspritzte; Barth machte Versuche über Parathormoninjektionen bei Ratten und Meerschweinchen unter besonderer Berücksichtigung der Schläfenbeine, während Tobeck über experimentelle Osteodystrophia fibrosa der Labyrintkapsel durch Vigantolüberdosierung berichtete. Wittmaack's Untersuchungen am Huhn, über die ein solch großer Streit mit Mayer entstand, seien ebenfalls erwähnt.

Es wäre sehr erwünscht, daß es durch die fortgesetzten Arbeiten gelingen möchte, die Otosklerose zu einer therapeutisch beeinflußbaren Krankheit zu machen, damit wir die Kranken vor dem Schicksal einer immer stärker werdenden Schwerhörigkeit bewahren können.

Zum Schluß ist es mir ein Bedürfnis, Herrn Prof. Dr. Jos. Beck meinen verbindlichsten Dank für die Ueberlassung der Arbeit auszusprechen.

Schriften.

1. Barth, Ergebnisse über Parathormoninjektion bei Ratten und Meerschweinchen. Folia oto-laryngol. 2. Teil, Bd. 37, 1933.
2. Berendt und Berberich, Zur Stoffwechselpathologie der Rachitis und Otosklerose, Archiv f. Ohren-, Nasen- und Kehlkopfheilkunde, Bd. 121, 1929, S. 280.
3. Berberich, Untersuchungen über den Blutharnsäurestoffwechsel und seine Bedeutung zu verschiedenen Ohrenerkrankungen, Archiv für Ohren-, Nasen-, Kehlkopfheilkunde, Bd. 115, 1926, S. 155.
4. Bohn und Schlapp, Ueber cholinartige Körper, Zeitschrift für klinische Medizin, Bd. 119, 1931, S. 150.
5. Chajutin, Zur Frage der Aetologie und Therapie der Otosklerose, Archiv für Ohren-, Nasen-, Kehlkopfheilkunde, Bd. 127, 1930. S. 61.
6. Denker, Kahler, Handbuch der Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde 1926.
7. Döderlein, Histologische Untersuchungen über den Beginn der otosklerotischen Knochenerkrankung, Zeitschrift für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde. Bd. 22, 1929, S. 293.
8. Frey und Orchezowsky, Latente Tetanie bei Otosklerose, Wiener klinische Wochenschrift, Nr. 32, 1927.
9. — Weitere Untersuchungen über Beziehungen zwischen Otosklerose, Tetanie und körperlicher Konstitution. Wiener klinische Wochenschrift, Nr. 32—34, 1920.
10. Füth, Physiologische und Pathologische Chemie II, 1927.
11. Grahe und Griebel, Die Bedeutung der allgemeinen Stoffwechselstörung bei der Otosklerose, Folia oto-laryng. 1. Teil, Bd. 32, 1932, S. 162.
12. — Weitere Abbaustudien bei Otosklerose, Folia oto-laryng., 1. Tl, Bd. 24, 1933, S. 149.
13. — Fermentstudien bei Otosklerose, Folia oto-laryng., 1. Teil, Bd. 24, 1933.
14. Hinstorff, Grundumsatzuntersuchungen bei Otosklerose, Inaug.-Dissertation, Frankfurt a. M. 1929.
15. Hoppe-Seyler, Thierfelder: Physiologisch- und Pathologisch-chemische Analyse, 1924.
16. Krainz, Veränderungen der Labyrinthkapsel des Kaninchens bei Azidose, Folia oto-laryng., 2. Teil, Bd. 37, 1933.
17. Leicher. Blutkalkveränderungen bei Otosklerose und ihre Beziehungen zu Störungen der inneren Sekretion. Zeitschrift für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde. Bd. 3, 1922. S. 279.
18. — Weitere Mitteilungen über das Symptom der Blutkalkverminderung bei der Otosklerose und seine therapeutische Beeinflußbarkeit, Zeitschrift für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Bd. 4, 1922. S. 74.
19. — Weitere Beiträge zur Serodiagnostik der Otosklerose und ihre Beziehung zur Geschwulstforschung, Münchner Medizinische Wochenschrift, 1925, S. 762,
20. — Phytopharmakologische Untersuchungen bei Otosklerose. Folia oto-laryng., 1. Teil, Bd. 15, 1927, S. 135.
21. — Innere Sekretion und Krankheiten des Ohres und der oberen Luft- und Speisewege, Handbuch der inneren Sekretion, Bd. 3, 1933, S. 1285.

22. Mayer, Otto, Ueber die Entstehung der Spontanfrakturen der Labyrinthkapsel und ihre Bedeutung für die Otosklerose. Zeitschr. für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde. Bd. 26, 1930, S. 261.
23. Müller-Seifert, Taschenbuch der Medizinisch-Klinischen Diagnostik, 23. Auflage, S. 132.
24. Nager, Meyer, Die Stellung der Otosklerose in der heutigen Knochenpathologie, Zeitschrift für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Bd. 31, 1932, S. 417.
25. — Die Otosklerose, eine auf die Labyrinthkapsel beschränkte Osteodystrophia fibrosa, Passow-Schaefer Beiträge zur Anatomie, Physiologie, Pathologie, Therapie des Ohres, der Nase und des Halses, Bd. 30, 1932, S. 169.
26. Oppenheimer, Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere. 2. Aufl. Bd. 1, 5, 6, 7, 8, 9. 1924—1927.
27. Rollin, Bericht über die ersten 20 operierten Otosklerosefälle, Archiv für Ohren-, Nasen-, Kehlkopfheilkunde, Band 138, 1934, S. 6.
28. Rosenfeld, Neue Richtlinien im Kampfe gegen die Otosklerose, Archiv für Ohren-, Nasen-, Kehlkopfheilkunde, Bd. 134, 1933, S. 33.
29. Sendrail, Lassale, Bonpunt, Les modifications du métabolisme de base et de l'équilibre humoral chez les otospongieux. Annales des maladies de l'oreille, de larynx, du nez et du pharynx. Bd. 47, Nr 1.
30. Stern, Die Globulinfraktion im Blutserum bei Ohrenkrankheiten, Folia oto-laryng. 2. Teil Bd. 24, 1925, S. 58, Versammlung der Südwestdeutschen Hals-, Nasen- und Ohrenärzte Frankfurt a. M. 1924.
31. Tobeck, Ueber experimentelle Osteodystrophia fibrosa der Labyrinthkapsel durch Vigantolüberdosierung und ihre Bedeutung für die Otosklerose, Folia oto-laryng. ,2. Teil, Bd. 37, 1933, S. 60.
32. Stoeckel, Lehrbuch der Geburtshilfe, 1930. 3. Auflage, S. 123.
33. Volhard, Handbuch der inneren Medizin, Bd. 6, 1931
34. Wittmaack, Die Ursache der Otosklerose, Archiv für Ohren-, Nasen-, Kehlkopfheilkunde, Bd. 129, 1931, S. 150.

Lebenslauf.

Am 4. November 1907 wurde ich in Bremen geboren. Dort besuchte ich die Realschule beim Doventor, die ich 1923 mit dem Zeugnis der Obersekundareife verließ.

Dann wandte ich mich dem kaufmännischen Beruf zu, der mich 1926 nach Stuttgart führte, wo ich bis 1930 als Fremdsprachenkorrespondent tätig war. In den Jahren 1928 bis 1930 bereitete ich mich nebenberuflich auf die außerordentliche Reifeprüfung vor, die ich im Frühjahr 1930 bei der dortigen Ministerialabteilung für die höheren Schulen im Sinne der Oberrealschule bestand.

Ich widmete mich darauf dem Studium der Medizin, das mich für die ersten fünf Semester nach Tübingen führte. An dieser Universität legte ich auch die ärztliche Vorprüfung ab. Nach einsemestrigem Studium in Heidelberg ging ich für die restlichen fünf Halbjahre meiner klinischen Ausbildung an die Universität nach München. Dort bestand ich im Herbst 1935 die ärztliche Prüfung.